

Aus der

II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE BESTIMMUNG VON β -THROMBOGLOBULIN UND PLÄTTCHEN-
FAKTOR 4 BEI PATIENTEN MIT AKUTEM MYOKARDINFARKT ,
TIEFER BEINVENENTHROMBOSE ODER LUNGENEMBOLIE WÄHREND
DER STATIONÄREN BEHANDLUNG

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Bettina Lang
aus Wiesbaden

Mainz 1984

Aus der

II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE BESTIMMUNG VON β -THROMBOGLOBULIN UND PLÄTTCHEN-
FAKTOR 4 BEI PATIENTEN MIT AKUTEM MYOKARDINFARKT ,
TIEFER BEINVENENTHROMBOSE ODER LUNGENEMBOLIE WÄHREND
DER STATIONÄREN BEHANDLUNG

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Bettina Lang
aus Wiesbaden

Mainz 1984

Dekan: Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Prellwitz

2. Gutachter: Prof. Dr. T. Pop

Tag der Promotion: 17. Oktober 1984

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Prellwitz für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Schmidt, der mir wertvolle Anregungen gab und Frau Stark für ihre Hilfsbereitschaft und zuverlässige Durchführung der Messungen. Ich danke auch den Patienten, die sich für die Blutentnahmen zur Verfügung stellten, sowie den Ärzten, Schwestern und Pflägern auf den Stationen und den Mitarbeitern des Zentrallabors, die mir geholfen haben.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Lungenembolie bzw. tiefer Beinvenenthrombose β -TG und PF 4 radioimmunologisch bestimmt, wobei die Kontrollen zu Beginn, während und gegen Ende der Therapie erfolgten. Beim akuten Myokardinfarkt und bei der Lungenembolie waren in allen Messungen die Plättchenfaktoren signifikant erhöht, und eine statistisch bedeutsame Abnahme ließ sich nur beim Herzinfarkt für PF 4 nachweisen. In den ersten zwei Kontrolle lagen auch bei der tiefen Beinvenenthrombose die Plättchenfaktoren deutlich über der Norm, aber der Unterschied zum Normkollektiv ließ sich in der dritten Messung nur noch für β -TG sichern. Die Plasmaspiegel von β -TG und PF 4 sanken hier schon zwischen der ersten und der zweiten Kontrolle signifikant ab.

Die Ergebnisse zeigen, daß in die Aktivierung der Thrombozyten vermutlich mehr Faktoren eingreifen als bisher angenommen wurde, deren Wirkung auf die Thrombozyten teilweise nur schwer abzuschätzen ist. Die Bestimmung der Plättchenfaktoren eröffnet jedoch neue Möglichkeiten, die Thrombozyten in ihrer Wechselwirkung mit Gerinnungs- und Stoffwechselprozessen zu erforschen.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	S. 1
Fragestellung	S. 5
Methoden	S. 6
Norm- und Patientenkollektive	S. 6
Blutabnahme und Behandlung der Proben	S. 6
Bestimmungen	S. 9
Ergebnisse	S. 12
Normkollektiv	S. 12
Akuter Myokardinfarkt	S. 12
Lungenembolie	S. 18
Tiefe Beinvenenthrombose	S. 23
Gesamtbetrachtung	S. 29
Diskussion	S. 31
Literaturverzeichnis	



EINLEITUNG

Die Rolle der Blutplättchen bei der Blutgerinnung ist vermutlich wesentlich komplexer und enger mit der plasmatischen Gerinnung verbunden, als man bisher angenommen hat. Neben der Bildung eines primären Plättchenthrombus zur mechanischen Abdichtung der Gefäßverletzung, sowie dem Auslösen einer Vasokonstriktion durch Freisetzen von Adrenalin und Serotonin, wird auch die plasmatische Gerinnung aktiviert. Diese führt dann zur Ausbildung des sekundären irreversiblen Gerinnungsthrombus.

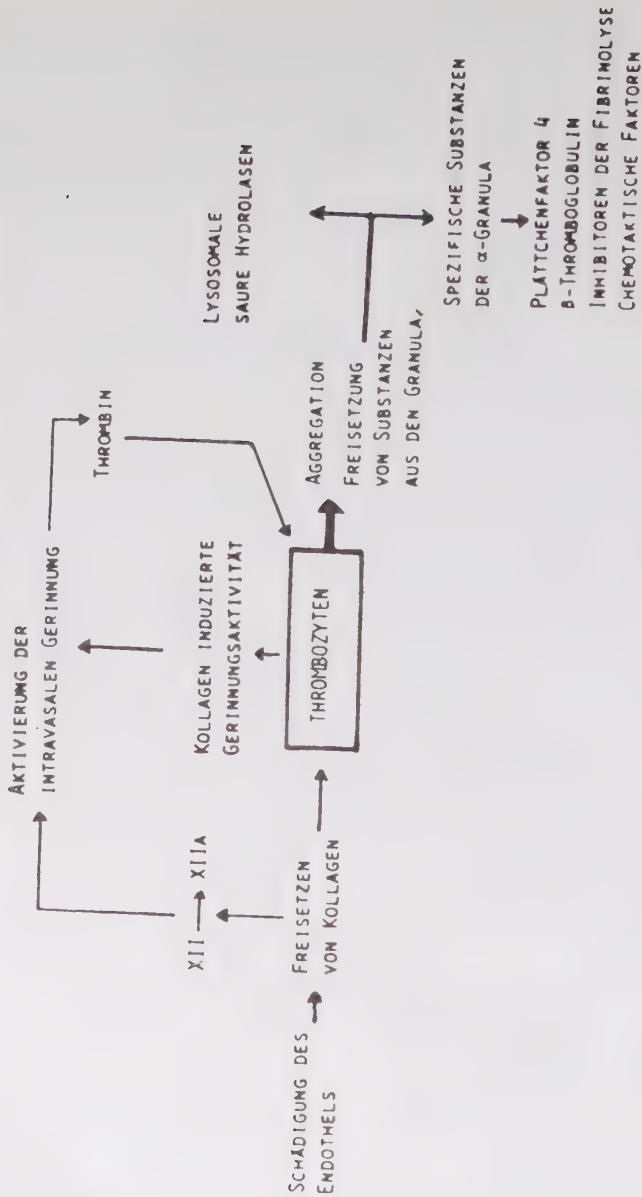
Die Aktivierung der im Blut kreisenden Thrombozyten kann durch viele verschiedene hoch- und niedermolekulare Substanzen erfolgen. Sie ist jedoch immer an das Vorhandensein von extrazellulärem Kalzium gebunden. Die genauen biochemischen Abläufe sind allerdings bisher nur teilweise erforscht (16). Ähnlich den normalen Zellen anderer Gewebe befinden sich die Thrombozyten in einem metastabilen Gleichgewicht zwischen der Anregung zur Proliferation bzw. Aggregation durch Kalzium und der Kontakt- bzw. Aggregationshemmung, welche durch die Adenylatzyklase vermittelt wird. Die Stimulation der Adenylatzyklase erfolgt vermutlich über Prostaglandin I_2 (16).

Erst durch Interaktion mit dem subendothelialen Kollagen im Bereich der Endothelschädigung wird mit der ADP-Sekretion die reversible Aggregation und anschließend die Freisetzungsreaktion der Thrombozyten ausgelöst (Abb. 1). Hierbei werden neben den Plättchenfaktoren auch saure Hydrolasen, Inhibitoren der Fibrinolyse, chemotaktische Stoffe, ADP, Amine und Thrombostasin sezerniert. Letzteres führt zur Retraktion des Fibringerinnsels.

Bis heute existiert keine einheitliche Einteilung der Plättchenfaktoren.

Plättchenfaktor 1 beschleunigt die Prothrombinaktivierung, und Plättchenfaktor 2 fördert bei Anwesenheit von Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen in unlösliches Fibrin. Plättchenfaktor 3 ist ein Lipoprotein, welches die intravasale Gerinnung aktiviert.

Abbildung 1: Funktion der Thrombozyten im Rahmen der Blutgerinnung



Der in dieser Arbeit interessierende Plättchenfaktor 4 (PF 4) und das β -Thromboglobulin (β -TG) sind thrombozytenspezifische Proteine (3,12,21,22), das heißt sie werden nicht aus dem Plasma absorbiert, und sie sind somit ein Maß für die in-vivo-Aktivierung der Thrombozyten. Beide werden in den α -Granula der Blutplättchen gespeichert und sind seit einiger Zeit mit radioimmunologischen Tests quantitativ im Plasma nachweisbar.

Die Halbwertszeiten der beiden Faktoren sind sehr kurz. Sie betragen bei β -TG 100 Minuten und bei PF 4 weniger als 10 Minuten. Man nimmt an, daß β -TG hauptsächlich renal eliminiert wird, wohingegen PF 4 vermutlich nicht glomerulär filtriert wird, weil es als Komplex mit Makromolekülen vorliegt. Für diese Annahme spricht auch, daß bei chronischer und akuter Niereninsuffizienz ohne Thrombosen ein erhöhtes β -TG bei normalem PF 4 gefunden wurde (1, 5).

PF 4, auch als heparinneutralisierender Faktor bezeichnet, ist ein Polypeptid aus 70 Aminosäuren, welches an der aminoterminalen Region negativ geladen ist und an der COOH-terminalen Region sowohl positive Ladungen als auch hydrophobe Aminosäuren besitzt (6). Letztere Region ist vermutlich auch die Bindungsstelle zum Heparin. Man nimmt an, daß PF 4 die Wirkung des Heparins auf Antithrombin III verhindert, sogar nach der Antithrombin III-Aktivierung durch das Heparin, indem der Plättchenfaktor sich an dem Heparin-Antithrombin III-Komplex beteiligt. Deshalb hat PF 4 alleine keine Wirkung auf Antithrombin III, er wirkt nur über Heparin (10). Dies stellt vermutlich die biochemische Grundlage für die Verzögerung der Komplexbildung des Antithrombins III mit Thrombin dar.

Das β -TG besteht aus 4 identischen Untereinheiten mit je 81 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 35.800 (22). Seine Funktion ist weitgehend unbekannt, sie besteht vermutlich in der Stabilisierung der verschiedenen Funktionsproteine in den α -Granula.

Die Korrelation zwischen β -TG und PF 4 wird mit etwa +0,7 bis +0,8 angegeben (15), allerdings trifft sie bei

Probanden mit Niereninsuffizienz nicht zu. Außerdem wird eine diskordante Freisetzung der beiden Faktoren bei intravenöser Heparin-gabe beschrieben, da hier PF 4 bei konstantem β -TG ansteigt.

Die Normwerte gehen für β -TG bis 50 ng/ml und für PF 4 bis 10 ng/ml. Erhöhte Werte werden bei vielen Krankheiten beschrieben, wie z.B. bei koronarer Herz- und arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, thromboembolische und bestimmte maligne Erkrankungen, bei künstlichen Herzklappen und nach Bypass-Operationen (3,4, 8,9,12,15,18,19,21).

Antithrombin III (AT III) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 65.000, welches in der Leber synthetisiert und über die Niere ausgeschieden wird. Das durch Heparin aktivierte AT III kann mit Thrombin einen Komplex bilden und auf diese Weise Thrombin, sowie in geringerem Umfang auch andere Gerinnungsfaktoren hemmen. AT III gilt als stärkster physiologischer Inhibitor der intravasalen Gerinnung. Der Normbereich geht von 18-25 IU/ml, und man findet erniedrigte Werte bei hereditärem AT III-Mangel, bei thromboembolischen Erkrankungen, disseminierter intravasaler Gerinnung, akuten und chronischen Leberschäden, nephrotischen Syndrom, Östrogentherapie und nach größeren Operationen. Außerdem wird nach hochdosierter Heparin-gabe (mehr als 30.000 USPE/d) verminderte AT III-Aktivität gemessen. (19,20)

FRAGESTELLUNG

Es sollen gesunde Normalpersonen, Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Lungenembolie oder tiefer Beinvenenthrombose untersucht werden, um mit Hilfe der Ergebnisse folgende Fragen zu beantworten bzw. zu diskutieren:

1. Lassen sich die hier erhaltenen Normwerte und Korrelationen der Plättchenfaktoren mit den in der Literatur genannten Zahlen in Einklang bringen?
2. Sind bei a. akutem Myokardinfarkt
b. Lungenembolie
c. tiefer Beinvenenthrombose
die Plättchenfaktoren erhöht, und wie verändern sie sich während der Therapie?
3. Welche Korrelationen bestehen zwischen den Meßwerten der Plättchenfaktoren und den anderen gemessenen Gerinnungsparametern, sowie der spontanen Thrombozytenaggregation?
4. Eignet sich die Bestimmung von β -TG bzw. PF 4 als diagnostischer Parameter oder evtl. zur Festlegung einer Therapie?

METHODEN

Norm- und Patientenkollektive

Für das Vergleichskollektiv wurden aus verschiedenen Altersklassen gesunde, freiwillige Normalpersonen herangezogen, bei welchen β -TG und PF 4 jeweils nur einmal bestimmt wurden.

Die Auswahl der Patienten, die sich dankenswerterweise zur Verfügung stellten, erfolgte anhand des klinischen Bildes, wobei beim akuten Myokardinfarkt zusätzlich das EKG und die Enzymdiagnostik herangezogen wurden, bei der Lungenembolie die Lungenszintigraphie und die Röntgendarstellung des Thorax und bei der tiefen Beinvenenthrombose die Phlebographie der Beine. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, bei denen seit Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn mehr als zwei Tage vergangen waren, um somit die erste Kontrolle zu Beginn der Therapie zu erhalten. Eine zweite Messung erfolgte dann etwa 4-6 Tage später und die dritte schließlich nach deutlicher klinischer Besserung bzw. kurz vor Entlassung aus der stationären Behandlung. Leider war es aus organisatorischen Gründen nicht möglich, die erste Kontrolle vor Einleitung einer Therapie anzusetzen, und bedauerlicherweise konnten nicht von allen Patienten drei Kontrollen gemessen werden, da einige vorzeitig entlassen wurden und einige auch starben.

Blutabnahme und Behandlung der Proben

Das Blut wurde vorsichtig aus einer oberflächlichen Armvene entnommen, wobei die ersten 10 ml für andere Bestimmungen verwendet wurden. Dann wurden sofort 2,7 ml in ein vorgekühltes Sammelröhrchen des Radio-Chemical Centre Amersham umgefüllt, welches Natrium-EDTA als Antikoagulanz sowie zur Verhinderung der Thrombozytenaktivierung Prostaglandin E_1 und Theophyllin enthält. Die Röhrchen wurden nach mehrmaligem Kippen sofort in Eiswasser gestellt und nach maximal zwei Stunden in einer auf $+4^{\circ}$ Celsius gekühlten Zentrifuge 30 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min. zentrifugiert, um plättchenarmes Plasma zu erhalten. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen, wie wichtig die korrekte Be-

Abbildung 2:

FREISETZUNG VON PLÄTTCHENFAKTOR 4 (PF 4) UND
 β -THROMBOGLOBULIN (β -TG) AUS VENENBLUT

(Untersuchungen nach LUDLAM et al
Brit. J. Haematol. 33, 329, 1976)

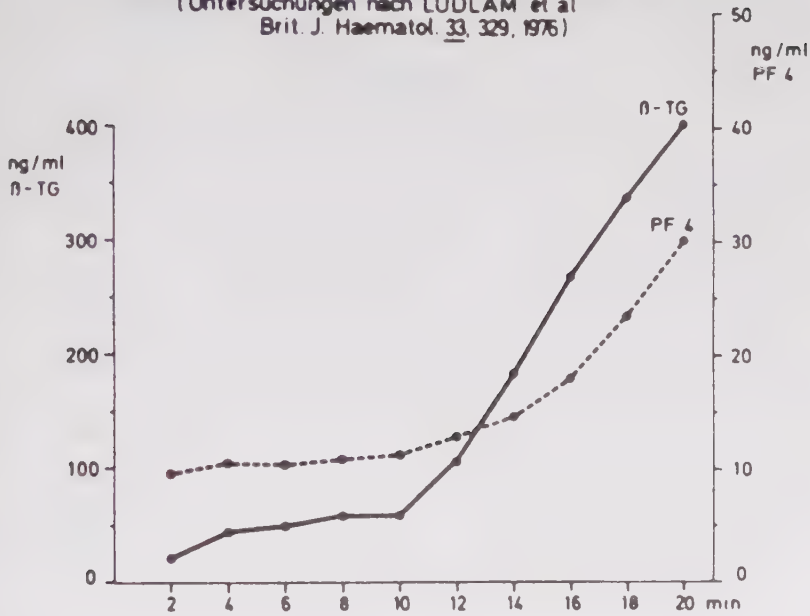
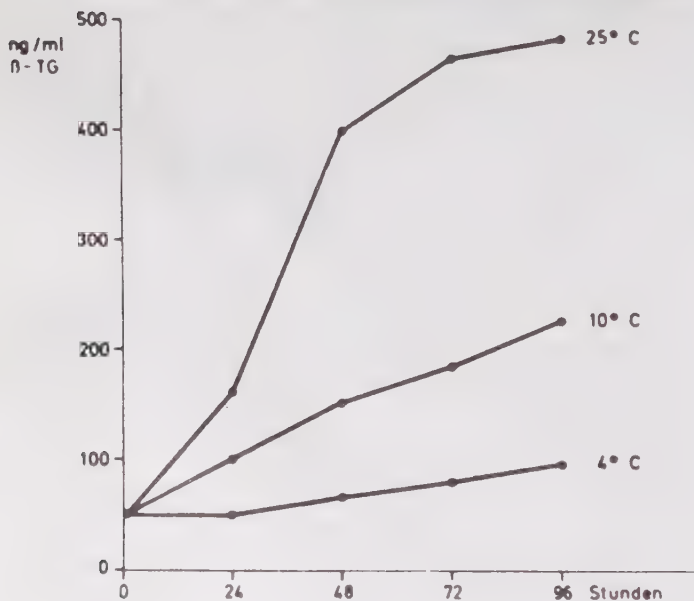


Abbildung 3:

FREISETZUNG VON β -THROMBOGLOBULIN AUS EDTA-BLUT
(PEG₁ + THEOPHYLLIN) BEI VERSCHIEDENEN TEMPERATUREN
(Untersuchungen nach LUDLAM et al Brit. J. Haematol 33, 239, 1976)



handlung der Proben ist, da anderenfalls zu hohe Werte bestimmt werden, die nicht den in-vivo-Konzentrationen entsprechen. Schließlich wurden 600 µl des Überstandes abpipettiert und in zwei Eppendorf-Reaktionsgefäßen bei -20° Celsius eingefroren.

Bestimmungen

Für die Bestimmung des PF 4 wurde der von der Abbott Company hergestellte PF 4 RIA Kit verwendet. Man benötigt folgende Reagenzien:

$^{125}\text{J-PF 4}$ (human) Radioaktivität max. 0,35 Ci/ml

PF 4 Antiserum

Verdünnungspuffer 0,01 M TRIS-Puffer + 0,15 M NaCl +
Rinderserumalbumin

PF 4 (human) Standards à 10,30,50,100 ng/ml

Ammoniumsulfat (73%) in Aqua dest.

Die Methode beruht auf einer kompetitiven Reaktion des zu messenden PF 4 mit einer konstanten Menge radioaktiven $^{125}\text{J-PF 4}$ um die Rezeptoren einer begrenzten Menge spezifischer Antikörper. Dafür wird das Plasma zwei Stunden in $^{125}\text{J-PF 4}$ und Antiserum inkubiert, dann die Antigen-Antikörperkomplexe mit Ammoniumsulfatlösung von dem freien Antigen getrennt und schließlich der Niederschlag gemessen. Jede Messung wird als Doppelbestimmung ausgeführt, um größere Pipettierfehler zu erkennen. Außerdem wird für jede Testserie eine neue Standardkurve mit Hilfe der standardisierten Seren sowie der unspezifischen Bindung erstellt und vom Computer auf Abweichungen überprüft. Das Testprinzip sei hier noch einmal veranschaulicht:

1. PF 4 (Probe) + $^{125}\text{J-PF 4}$ + Antiserum $\rightarrow$
 $[\text{PF 4-Antiserum}] + [^{125}\text{J-PF 4-Antiserum}] + \text{PF 4} + ^{125}\text{J-PF 4}$
2. $[\text{PF 4-Antiserum}] + [^{125}\text{J-PF 4-Antiserum}] + \text{PF 4} + ^{125}\text{J-PF 4}$
 $+ \text{Ammoniumsulfat} \rightarrow [\text{PF 4-Antis.}] + [^{125}\text{J-PF 4-Antis.}]$ (als
Niederschlag)
 $+ \text{PF 4} + ^{125}\text{J-PF 4}$ (in Lösung)

Das β -TG wurde analog mit dem β -TG-RIA Kit des Radio-Chemical Centre Amersham bestimmt. Das Testprinzip und

die Reagenzien sind bis auf $^{125}\text{J-}\beta\text{-TG}$ statt $^{125}\text{J-PF 4}$ und $\beta\text{-TG}$ Antiserum statt PF 4-Antiserum die gleichen.

Für die Bestimmung der AT III-Aktivität wurde der Test Kit für AT III von Boehringer Mannheim verwendet, der auf der Umsetzung der chromogenen Substanz Tos-Gly-Pro-Ary-pNA beruht, was photometrisch bestimmt werden kann. Dies ist das Testprinzip:

1. $\text{AT III} + \text{Heparin} \rightarrow [\text{AT III-Heparin}]$
2. $[\text{AT III-Heparin}] + \text{Thrombin (im Überschuß)} \rightarrow$
 $[\text{AT III-Heparin-Thrombin}] + \text{restliches Thrombin}$
3. $\text{restliches Thrombin} + \text{Tos-Gly-Pro-Ary-pNA} \rightarrow$
 $\text{Tos-Gly-Pro-Ary-OH} + \text{p-Nitroanillin}$

Dafür werden folgende Reagenzien benötigt:

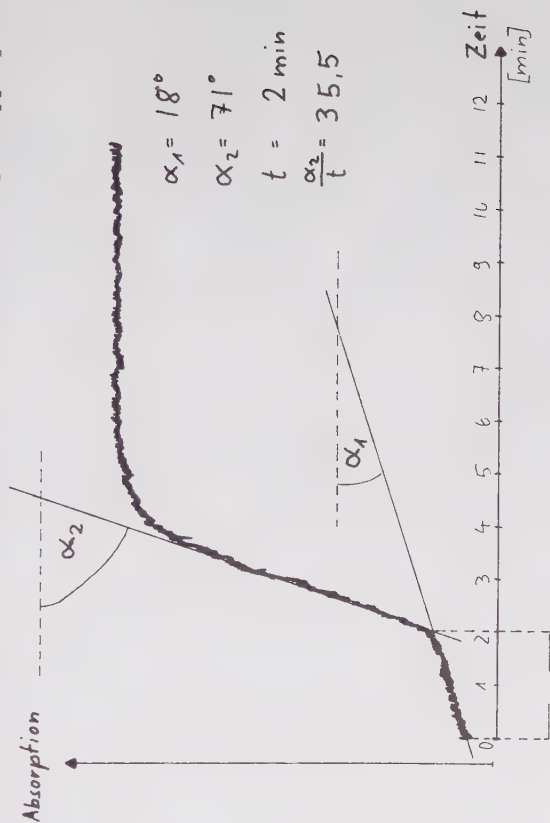
TRIS-HCl-Puffer (pH 8,1)	7,5 mmol/l
Heparin	1,31 USPE/ml
Aprotinin	5,0 IU/ml
Thrombin	0,0092 IU/ml
NaCl	112 mmol/l
Chromozym ^R (Tos-Gly-Pro-Ary-pNA)	0,076 mmol/l

Die spontane Thrombozytenaggregation nach Breddin (2) wurde folgendermaßen gemessen: Nach 1-2 Stunden Zeit zum Absetzen wurden aus 10%-igem Citratblut 600 μl des Überstandes in eine sich drehende Rundküvette gebracht und die bei $+37^{\circ}$ Celsius gemessene Extinktion über 10 Minuten fortlaufend registriert. Die Auswertung erfolgte anhand des Anfangswinkels α_1 , der maximalen Aggregationsgeschwindigkeit α_2 , der Zeit t bis zum Beginn des Kurvenabfalles und dem Quotienten α_2/t (siehe Abbildung 4). Als Normwerte gelten: $\alpha_1 < 40^{\circ}$, $\alpha_2 < 40^{\circ}$, $t > 10 \text{ min.}$ und $\alpha_2/t < 10$

Außerdem wurden noch die Thromboplastinzeit nach Quick, Thrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Hämoglobin, Leuko- und Thrombozytenzahl gemessen

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem arithmetischen Mittelwert, dem Korrelationskoeffizienten, den Regressionsgeraden, dem χ^2 -Test, dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney.

Abbildung 4: Beispiel und Auswertung einer spontanen Thrombozytenaggregation



ERGEBNISSE

Normkollektiv

Das Vergleichskollektiv umfasste 32 Probanden, davon 19 weibliche und 13 männliche, im Alter zwischen 15 und 80 Jahren. Die Resultate sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Resultate des Vergleichskollektivs

	β -TG	PF 4
n	32	32
$\bar{x}$ [ng/ml]	34,5	7,4
Bereich [ng/ml]	21,4-46,9	2,3-15,5

Wir übernahmen die in den Testbeschreibungen angegebenen Normwerte für β -TG bis 52 ng/ml und für PF 4 bis 10,4 ng/ml. Nicht berücksichtigt wurde der von Dewar et al.

(7) festgestellte langsame Anstieg des β -TG ab dem Alter von 60 Jahren, da hierbei auch Faktoren wie eine latente Herz- bzw. Niereninsuffizienz eine Rolle gespielt haben können.

Akuter Myokardinfarkt

Es wurden 31 Patienten untersucht, welche alle eine Therapie mit Sedierung, Schmerzbekämpfung, Nitraten und Heparin entweder als "low dose" subcutan oder in höherer Dosis mit Perfusor erhielten. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug 3:28, und die Altersgrenzen reichten von 38 bis zu 82 Jahren, wobei die jüngste der Frauen 61 Jahre alt war. Aus den Krankenblättern waren folgende weiteren Diagnosen zu entnehmen: ein oder mehrere bereits abgelaufene Herzinfarkte bei 10 Patienten, bei je 5 koronare Herzkrankheit bzw. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus bei 7, bei 2 Patienten eine Hyperlipidämie, bei 3 arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz bei 4, thromboembolische Erkrankungen bei 3 Patienten, davon 2 seither unter Langzeittherapie mit Antikoagulantien und schließlich bei einem Patienten Niereninsuffizienz.

Von den 31 Patienten starben zwei in der Zeit zwischen der ersten und der zweiten Kontrolle, ein weiterer starb etwa 2 Wochen nach der ersten Messung. Zusätzlich traten bei

zwei weiteren Patienten Komplikationen im Sinne einer Aneurysmabildung bzw. Fortdauer schwerer pectanginöser Beschwerden auf. Alle Patienten wurden in die Ergebnisse der Tabelle 2 miteinbezogen.

Tabelle 2: Resultate des Patientenkollektivs mit akutem Myokardinfarkt

		1. Kontr.	2. Kontr.	3. Kontr.
	n	31	23	24
β-TG	$\bar{x}$ [ng/ml]	74,25	61,56	64,16
	Bereich [ng/ml]	23,7-155,75	25,5-132,2	26,3-145,5
	path. erhöht	74,2 %	65,2 %	50,0 %
PF 4	$\bar{x}$ [ng/ml]	20,95	15,01	14,83
	Bereich [ng/ml]	6,5-75,1	4,3-37,6	4,3-44,45
	path. erhöht	87,1 %	65,2 %	54,2 %

Wie auch in der Abbildung 5 zu sehen ist, nimmt für β-TG der Mittelwert etwas ab, steigt jedoch in der 3. Kontrolle im Vergleich zur 2. wieder leicht an. Der Bereich verändert sich ebenfalls nur wenig. Die Analyse der Werte der 1. und der 3. Kontrolle mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergibt, daß sich in der Zeit der stationären Behandlung eine statistische Tendenz zur Abnahme der β-TG-Werte nicht nachweisen läßt.

Ein abweichendes Verhalten zeigt hier der PF 4. Der ebenfalls nur geringen Verminderung der Mittelwerte steht die deutliche Abnahme der Bereiche durch das Ausbleiben der hohen Werte gegenüber. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen beweist im Gegensatz zum β-TG die Tendenz zur Abnahme der PF 4-Werte zwischen der 1. und der 3. Kontrolle bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Bei beiden Plättchenfaktoren vermindert sich die Zahl der Patienten mit pathologisch erhöhten Werten beträchtlich, auch hier bei PF 4 ausgeprägter als bei β-TG. Die Abbildungen 6 und 7 stellen die Veränderung der Verteilung im Vergleich zum Normkollektiv dar, und der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney beweist, daß sich für beide Faktoren das Patientenkollektiv in allen drei Kontrollen signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 % vom Normkollektiv

Abbildung 5: Darstellung von Mittelwert und Bereich der drei Kontrollen bei akutem Myokardinfarkt

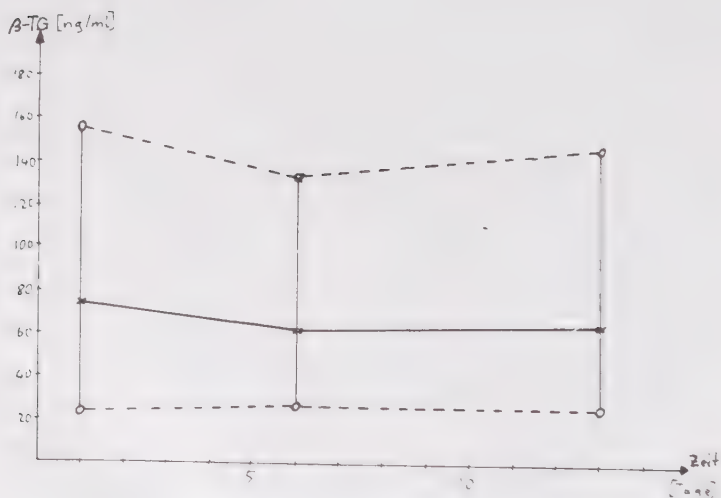
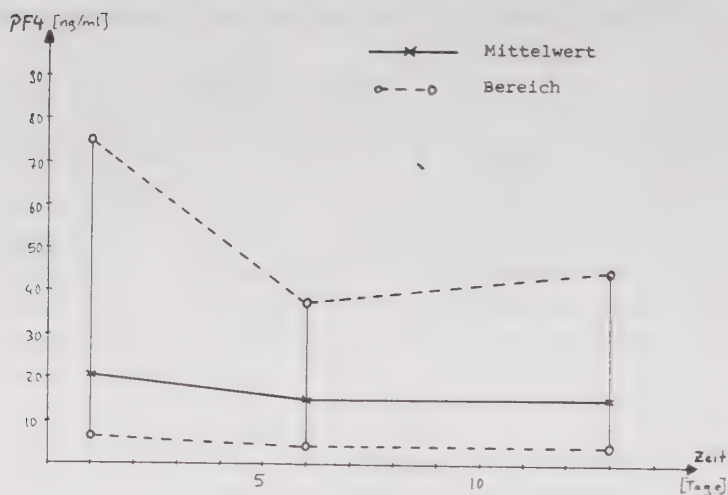


Abbildung 6: Vergleich der Verteilungen für β -TG bei akutem Myokardinfarkt mit dem Normkollektiv

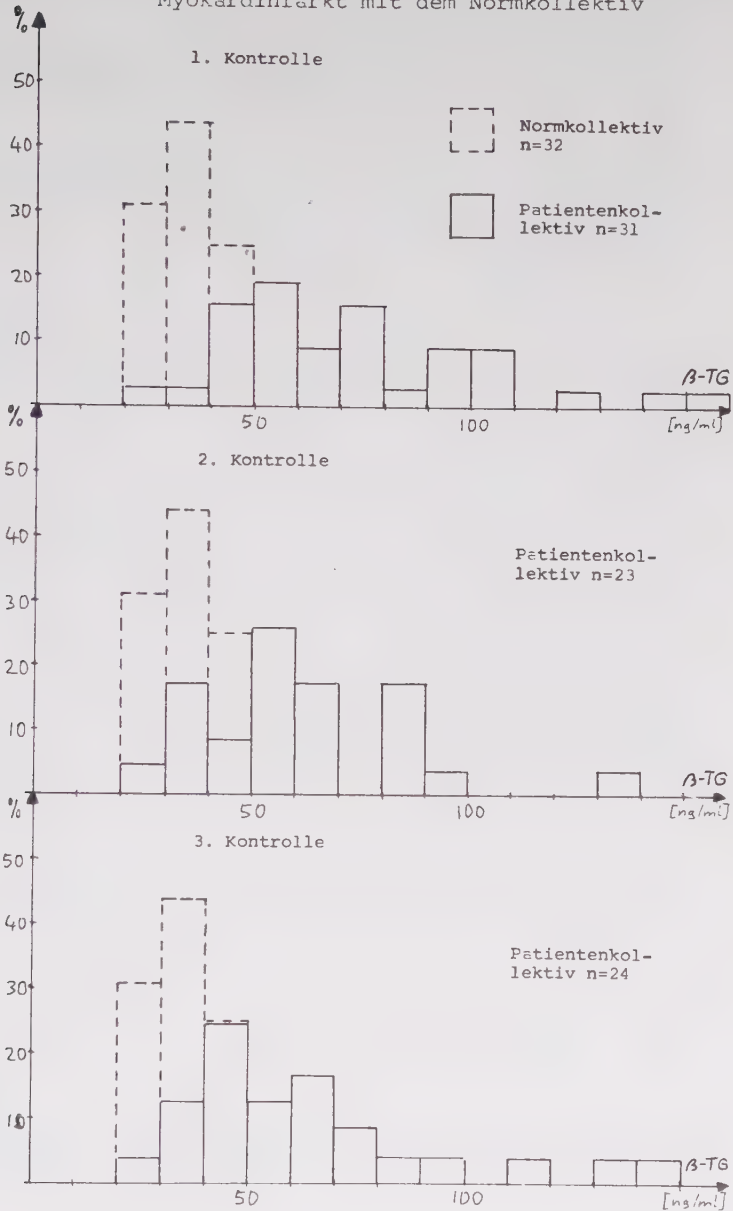
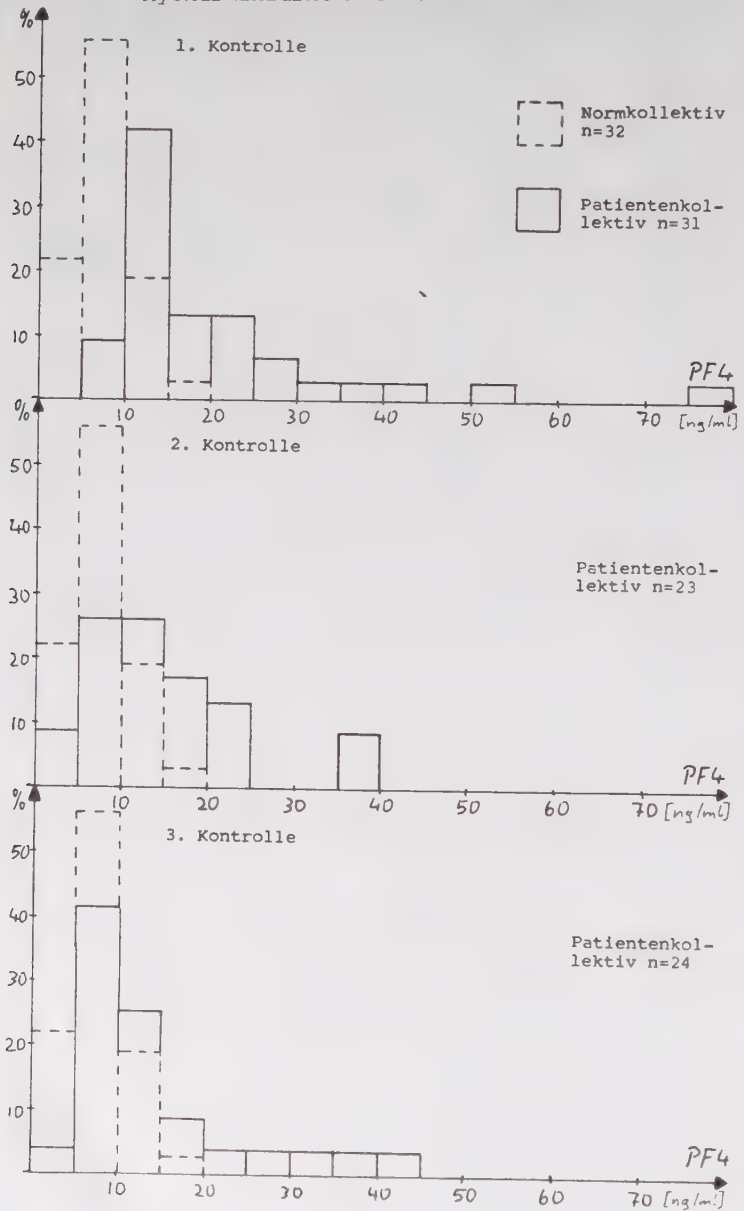


Abbildung 7: Vergleich der Verteilungen für PF 4 bei akutem Myokardinfarkt mit dem Normkollektiv



tiv unterscheidet.

Für AT III ergab sich keine Korrelation mit den Plättchenfaktoren. Eine verminderte Aktivität war in der 1. Kontrolle bei 11 von 28 Patienten (39,3 %), in der 2. bei 5 von 23 (21,7 %) und in der 3. Kontrolle bei 7 von 19 Patienten festzustellen. Die Mittelwerte ändern sich kaum bei den einzelnen Messungen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwerte und Bereiche des Antithrombins III bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt

	1. Kontrolle	2. Kontrolle	3. Kontrolle
n	28	23	19
$\bar{x}$ [U/ml]	17,4	19,5	19,0
Bereich [U/ml]	7,8-24,2	1,8-26,5	7,7-25,6

Beim Vergleich der Ergebnisse der spontanen Thrombozytenaggregation mit den Plättchenfaktoren fällt auf, daß in etwa 50 % der Fälle mit erhöhtem β -TG und mit erhöhtem PF 4 eine normale Thrombozytenaggregation vorliegt. Aus der Tabelle 4 ist ebenfalls zu entnehmen, daß eine pathologische Thrombozytenaggregation bei normalen Plättchenfaktoren hingegen relativ selten ist. Immerhin läßt sich mit Hilfe des χ^2 -Tests nachweisen, daß sich β -TG, nicht aber PF 4, und die Thrombozytenaggregation bei einem Signifikanzniveau von 0,05 überzufällig häufig gleichsinnig verhalten. Allerdings konnte zwischen den absoluten Parametern der Thrombozytenaggregation (maximale Aggregationsgeschwindigkeit, Zeit und Quotient α_2/t) und der Höhe des β -TG keine Korrelation ermittelt werden.

Tabelle 4: Vergleich der Resultate der spontanen Thrombozytenaggregation mit den Plättchenfaktoren beim akuten Myokardinfarkt

Aggregation	β -TG		PF 4	
	erhöht	normal	erhöht	normal
patholog.	26 (36%)	5 (7%)	24 (33%)	7 (10%)
normal	23 (32%)	18 (25%)	27 (38%)	14 (19%)

Zwischen den anderen gemessenen Gerinnungsparametern (Thrombinzeit, Thromboplastinzeit nach Quick, partieller

Thromboplastinzeit und Thrombozytenzahl) und den Plättchenfaktoren konnte keine Korrelation festgestellt werden.

Lungenembolie

Es wurden 14 Patienten im Alter zwischen 23 und 77 Jahren untersucht, davon waren 8 männlich und 6 weiblich. Bei 4 Patienten wurde in der Anamnese bzw. während des Krankenhausaufenthaltes eine tiefe Beinvenenthrombose festgestellt, ein Patient hatte eine Thrombose der Vena jugularis externa, und bei 2 Patienten trat die Lungenembolie als postoperative Komplikation auf. Alle Patienten erhielten zu Beginn Heparin teilweise als "low dose" subcutan und teilweise mit Perfusor in Dosierungen zwischen 700 und 1400 USPE/h. Einige Patienten wurden später auf Phenprocoumarol eingestellt, und ein Patient bekam Acetylsalicylsäure. Anhand der Krankenblätter wurden u.a. folgende weiteren Erkrankungen ermittelt: dekompensierte Herzinsuffizienz bei 3 Patienten, bei 2 Diabetes mellitus und bei je einem arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit bzw. Varikosis.

Tabelle 5: Resultate des Patientenkollektivs mit Lungenembolie

	1. Kontr.	2. Kontr.	3. Kontr.
n	14	14	10
$\bar{x}$ [ng/ml]	68,84	66,18	61,86
Bereich [ng/ml]	27,7-135,65	27,6-109,8	35,6-138,7
path. erhöht	57,1 %	64,3 %	50,0 %
PF 4 $\bar{x}$ [ng/ml]	19,13	22,02	18,23
Bereich [ng/ml]	7,95-54,1	6,8-74,4	3,1-46,5
path. erhöht	85,7 %	78,6 %	50,0 %

Die Tabelle 5 zeigt für β -TG nur wenig abnehmende Mittelwerte bei fast konstantem Bereich, hingegen für PF 4 sogar eine geringe Zunahme des Mittelwertes der zweiten Kontrolle im Vergleich zur ersten, der Mittelwert der dritten Messung ist jedoch gegenüber dem der ersten etwas vermindert. Auch der Bereich ist bei der zweiten Kontrolle deutlich größer als bei den beiden anderen Messungen (siehe Abbildung 8), aus den Verteilungskurven in Abbildung 10 ist jedoch zu ersehen, daß hierfür ein einzelner, extrem hoher Wert verant-

Abbildung 8: Darstellung von Mittelwert und Bereich der drei Kontrollen bei Lungenembolie

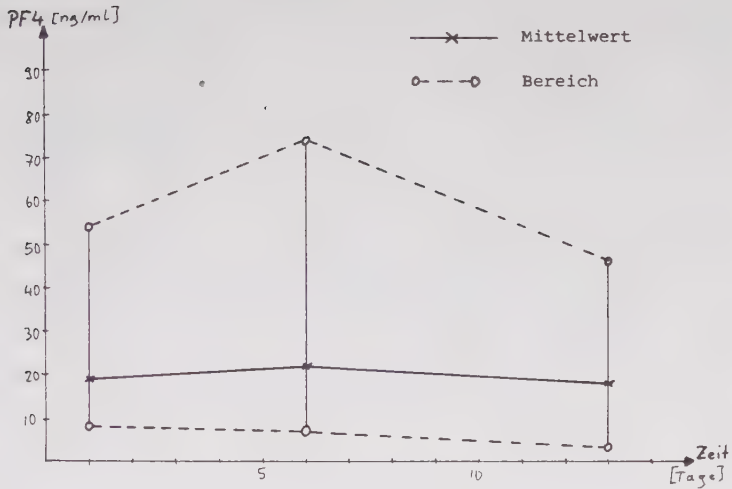


Abbildung 9: Vergleich der Verteilungen für β -TG bei Lungenembolie mit dem Normkollektiv

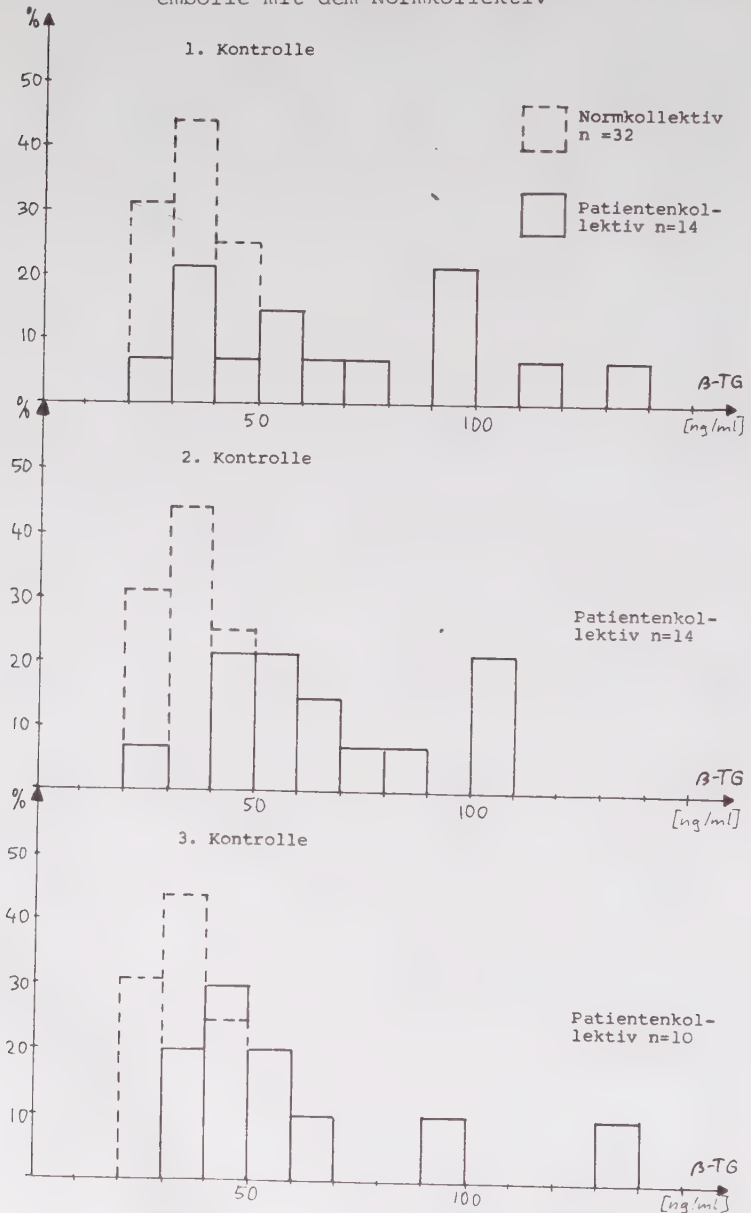
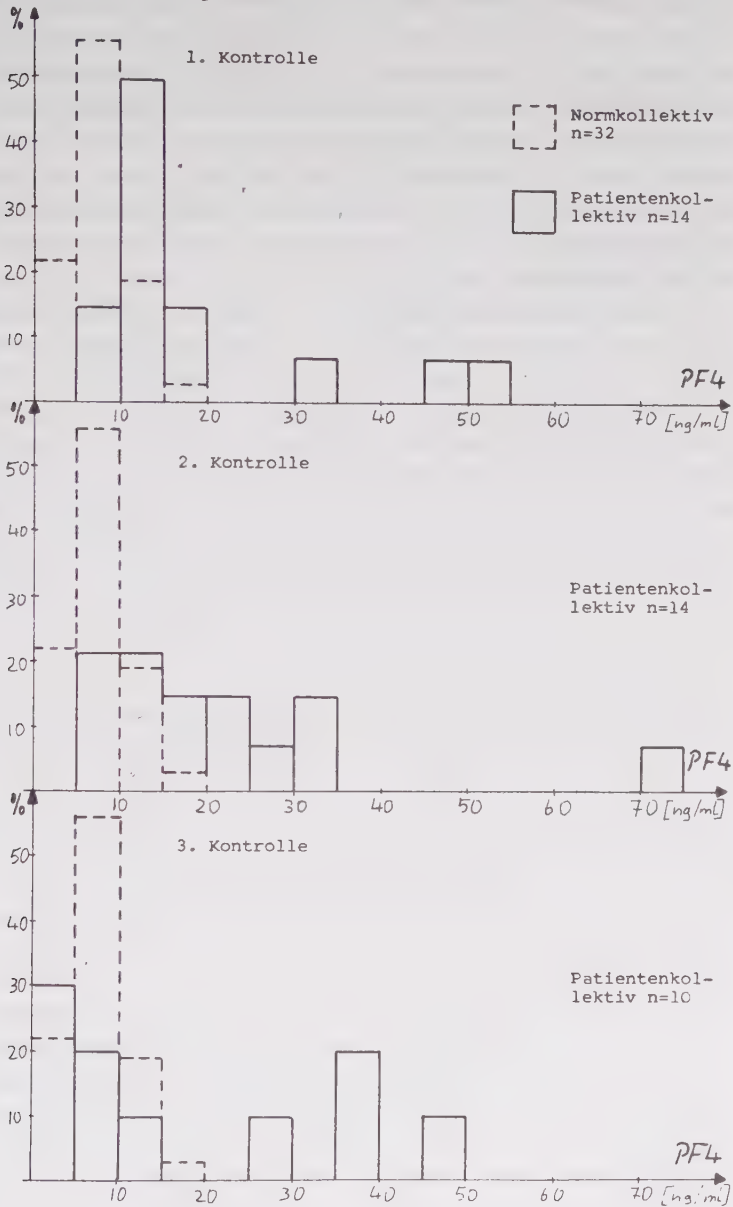


Abbildung 10: Vergleich der Verteilungen für PF 4 bei
Lungenembolie mit dem Normkollektiv



wortlich ist. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen weist nach, daß weder für β -TG noch für PF 4 zwischen den Meßwerten der ersten und der dritten Kontrolle statistisch eine Veränderung stattgefunden hat. Die Anzahl der Meßwerte über der Norm ist bei β -TG schon in der ersten Messung relativ niedrig, steigt in der zweiten etwas an und fällt in der dritten wieder auf 50 % ab. Für PF 4 sinkt die Zahl der erhöhten Werte immerhin von 87,5 % auf 50 % von der ersten zur dritten Kontrolle. Der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney beweist für alle drei Kontrollen signifikante Unterschiede zum Normkollektiv.

Beim Vergleich der Plättchenfaktoren mit der spontanen Thrombozytenaggregation in Tabelle 6 ergibt sich, daß pathologische Werte bei den Plättchenfaktoren zu je etwa 50 % mit pathologischen und mit normalem Aggregationstest verbunden sind. Bei normalem β -TG ist der Aggregationstest in beinahe der Hälfte der Fälle pathologisch, allerdings fällt er bei normalen PF 4 überwiegend der Norm entsprechend aus.

Tabelle 6: Vergleich der Resultate der spontanen Thrombozytenaggregation mit den Plättchenfaktoren bei Lungenembolie

Aggregation	β -TG		PF 4	
	erhöht	normal	erhöht	normal
patholog.	12 (29%)	7 (17%)	17 (40%)	2 (5%)
normal	15 (36%)	8 (19%)	16 (38%)	7 (17%)

Für AT III zeigt sich in Tabelle 7 bei nahezu konstantem Mittelwert eine leichte Abnahme der Spannbreite. Alle Mittelwerte liegen unterhalb des Normbereiches. Zwischen AT III und den Plättchenfaktoren konnte keine Korrelation festgestellt werden.

Tabelle 7: Mittelwerte und Bereiche für Antithrombin III bei den Patienten mit Lungenembolie

	1. Kontrolle	2. Kontrolle	3. Kontrolle
n	12	11	9
$\bar{x}$ [U/ml]	15,3	15,6	16,1
Bereich [U/ml]	9,6-23,6	7,2-25,2	12,0-19,0

Auch bei den anderen gemessenen Gerinnungsparametern konnten keine Korrelationen zu den Plättchenfaktoren nachgewiesen werden.

Tiefe Beinvenenthrombose

20 Patienten im Alter von 40 bis 83 Jahren mit der Diagnose tiefe Beinvenenthrombose wurden untersucht, davon waren 11 Frauen und 9 Männer. Die Krankenblätter wiesen u.a. folgende weiteren Diagnosen aus: Herzinsuffizienz bzw. Tumorerkrankungen bei je 5 Patienten, bei je 4 Herzvitien bzw. Thrombophlebitis, arterielle Hypertonie bzw. ausgeprägte Arteriosklerose bei jeweils drei Patienten, bei 2 Nierenerkrankungen und bereits abgelaufene Lungenembolien bei einem. Vier Patienten bekamen die tiefe Beinvenenthrombose im Anschluß an eine Operation und ein Patient starb nach der ersten Kontrolle. Alle Patienten erhielten eine initiale Therapie mit Heparin, entweder in niedriger Dosierung subcutan, intravenös oder als Infusion bzw. mit Perfusor in höherer Dosis. Später bekamen 9 Phenprocoumarol, 3 erhielten Acetylsalicylsäure und eine Patientin wurde zur Thrombektomie verlegt.

Tabelle 8: Resultate des Patientenkollektivs mit tiefer Beinvenenthrombose

	1. Kontr.	2. Kontr.	3. Kontr.
n	20	15	14
B-TG $\bar{x}$ [ng/ml]	79,36	50,95	48,05
Bereich [ng/ml]	18,95-175,7	29,2-91,4	20,3-77,75
path. erhöht	60,0 %	40,0 %	35,7 %
PF 4 $\bar{x}$ [ng/ml]	22,23 (n=19)	11,03	10,55
Bereich [ng/ml]	2,9-69,1	4,7-29,3	3,1-23,95
path. erhöht	73,7 %	46,7 %	42,9 %

Tabelle 8 und Abbildung 11 zeigen sowohl für B-TG als auch für PF 4 eine deutliche Verminderung der Mittelwerte und der Spannbreiten in allen drei Kontrollen. Es fällt auf, daß beim B-TG bereits der Mittelwert der zweiten Messung im Normbereich liegt, daß für PF 4 der erste Mittelwert das Doppelte des zweiten beträgt und daß der dritte beinahe im Normbereich liegt. Mit dem Wilcoxon-Test für

Abbildung 11: Darstellung von Mittelwert und Bereich der drei Kontrollen bei tiefer Beinvenenthrombose

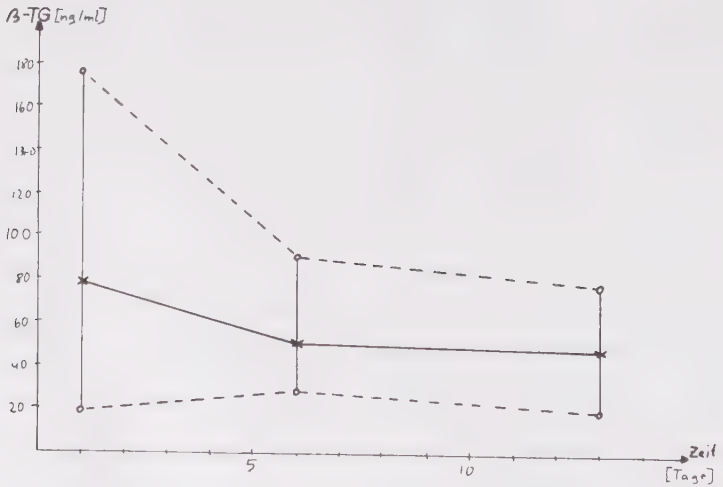
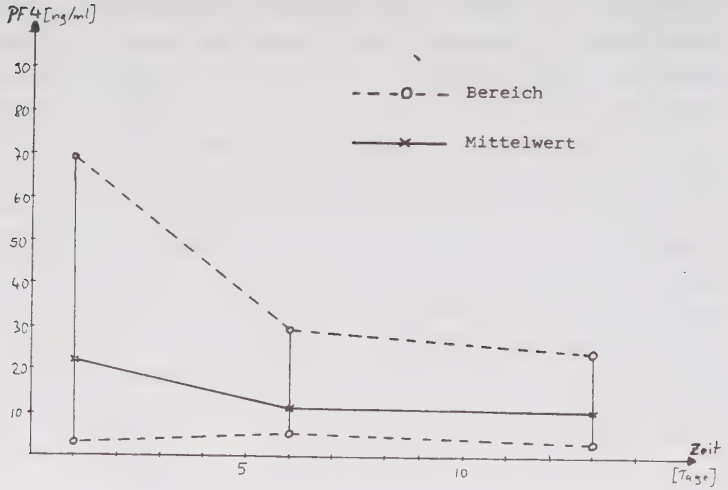


Abbildung 12: Vergleich der Verteilungen für β -TG bei tiefer Beinvenenthrombose mit dem Normkollektiv

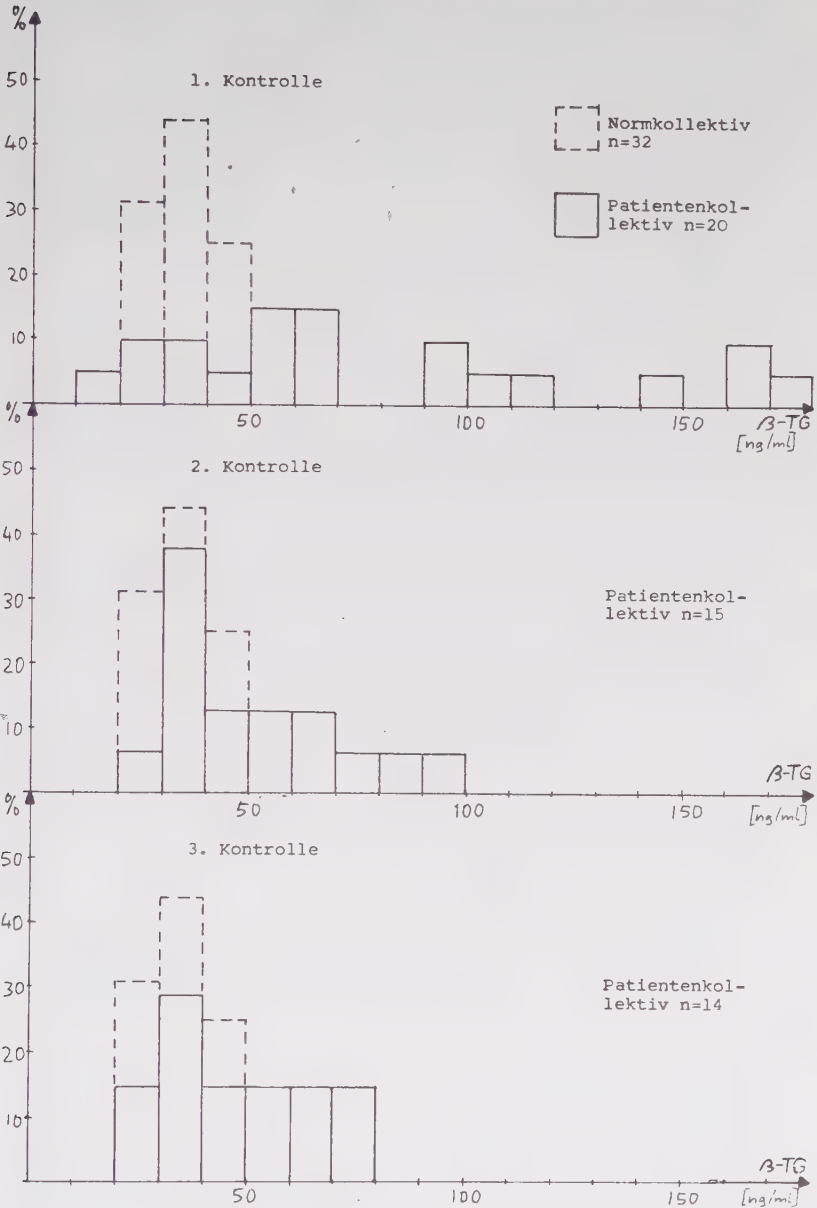
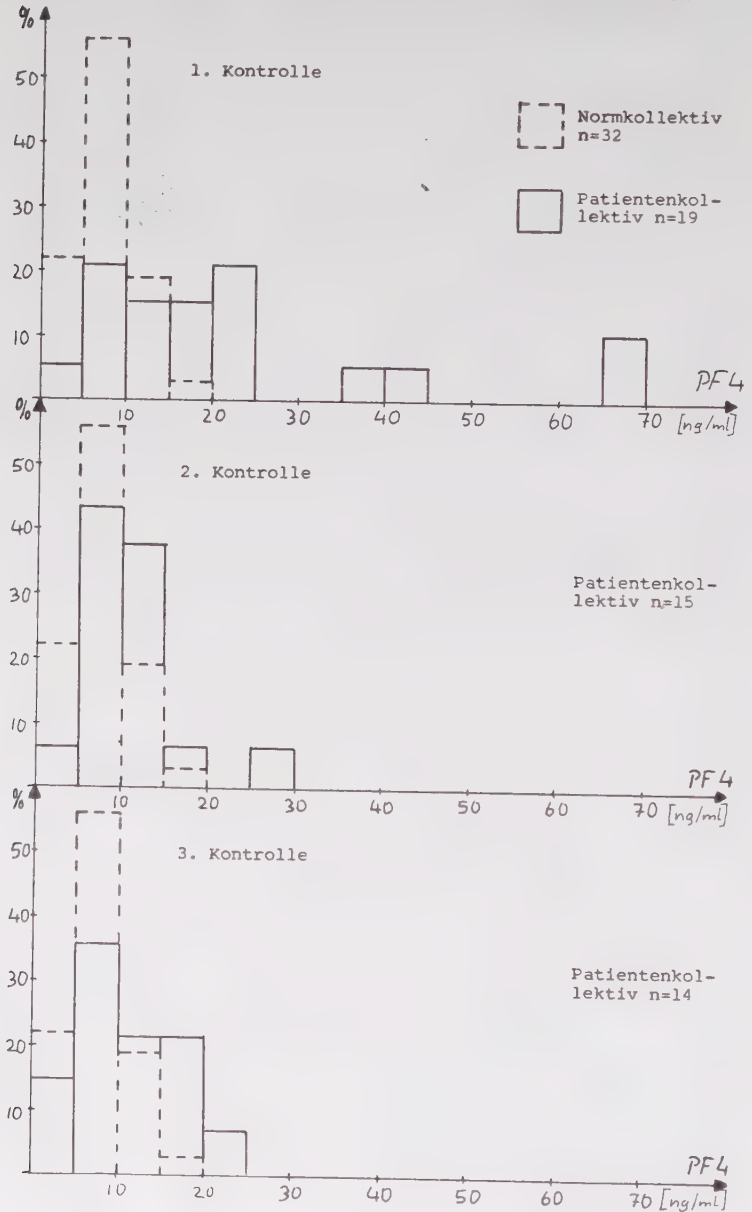


Abbildung 13: Vergleich der Verteilungen für PF 4 bei tiefer Beinvenenthrombose mit dem Normkollektiv



Paardifferenzen kann bei einem Signifikanzniveau von 0,05 für beide Faktoren eine fallende Tendenz der Meßwerte von der ersten zur dritten Kontrolle bewiesen werden. Aus den Verteilungskurven in Abbildung 12 und 13 sowie aus der Zahl der erhöhten Werte geht hervor, daß besonders für β -TG schon in der ersten Kontrolle relativ viele Werte im Normbereich liegen, dafür von den anderen einige sehr hohe Zahlenwerte annehmen. Die Verteilungen nähern sich bei der dritten Kontrolle deutlich an die Verteilung des Normkollektives an, trotzdem läßt sich mit dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney ein signifikanter Unterschied zum Normkollektiv bei β -TG auch in der 3. Kontrolle mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 % beweisen. Bei PF 4 sinkt jedoch das Signifikanzniveau für diesen Nachweis von 0,001 bei der ersten Kontrolle über 0,01 bei der zweiten auf 0,1 in der dritten, das heißt, die Annäherung an das Normkollektiv ist hierbei so groß, daß eine Unterscheidung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 10 % behaftet ist.

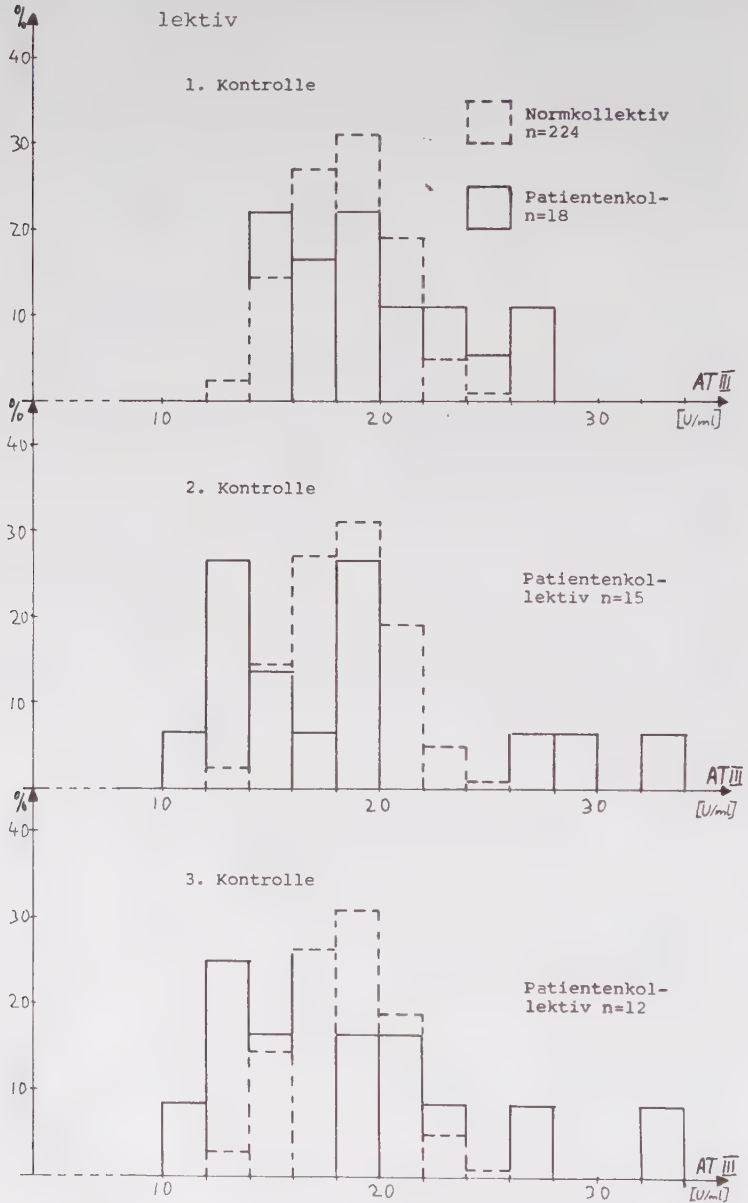
Der Vergleich der Plättchenfaktoren mit der Thrombozytenaggregation in Tabelle 9 fällt ähnlich aus wie bei den anderen bisher besprochenen Kollektiven. Bei erhöhtem β -TG sind nur 50 % der Thrombozytenaggregationen pathologisch, bei erhöhtem PF 4 sogar nur knapp 40 %, und bei normalen Plättchenfaktoren ergeben sich überwiegend normale Thrombozytenaggregationen.

Tabelle 9: Vergleich der Resultate der spontanen Thrombozytenaggregation mit den Plättchenfaktoren bei tiefer Beinvenenthrombose

Aggregation	β -TG		PF 4	
	erhöht	normal	erhöht	normal
patholog.	15 (28%)	2 (4%)	13 (24%)	2 (4%)
normal	15 (28%)	22 (41%)	21 (39%)	19 (33%)

Die Bestimmung des AT III ergab bei der tiefen Beinvenenthrombose kaum Veränderungen des Mittelwertes, der bei allen Kontrollen im Normbereich liegt, und auch die Spannweite nahm nur mäßig zu. Die Verteilungskurven in Abbildung 14 zeigen bei allen drei Kontrollen eine vollständige Über-

Abbildung 14: Vergleich der Verteilungen für AT III bei tiefer Beinvenenthrombose mit dem Normkollektiv



schneidung mit dem Normkollektiv.

Tabelle 10: Resultate für AT III des Patientenkollektivs mit tiefer Beinvenenthrombose

	1. Kontrolle	2. Kontrolle	3. Kontrolle
n	18	15	12
$\bar{x}$ [U/ml]	19,71	19,43	20,31
Bereich [U/ml]	14,0-26,5	10,4-33,9	11,4-33,7

Zwischen den Plättchenfaktoren und AT III sowie den anderen Gerinnungsparametern konnten keine Korrelationen gefunden werden.

Gesamtbetrachtung

Zählt man alle Meßwerte für β -TG und PF 4 zusammen, so ergibt sich eine Anzahl von 220 Daten (Da bei vielen Patienten mehr als dreimal gemessen wurde, resultiert eine insgesamt höhere Anzahl als in den Tabellen angegeben. Die Auswahl aus diesen Daten erfolgte nach den Kriterien, die im Abschnitt "Methoden" für die Kontrollen genannt wurden).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen β -TG und PF 4 betragen für: alle Kollektive zusammen +0,763

akuten Myokardinfarkt +0,713

Lungenembolie +0,763

tiefe Beinvenenthrombose +0,805

Vergleicht man die Plättchenfaktoren mit der Thrombozytenaggregation, so läßt sich mit dem χ^2 -Test eine überzufällige Häufigkeit der gleichsinnigen Ergebnisse beweisen. Allerdings bestehen keine Korrelationen zwischen den absoluten Werten der Beurteilungskriterien der Thrombozytenaggregation und der Höhe der gemessenen β -TG- bzw. PF 4-Spiegel. Der χ^2 -Test wurde nicht bei den Kollektiven mit Lungenembolie bzw. tiefer Beinvenenthrombose durchgeführt, da hier die jeweilige Anzahl der Meßwerte zu klein war für die Anwendung des Tests. Die Zahlen in Tabelle 11 entsprechen relativ genau den bei den einzelnen Patientenkollektiven dargestellten Vergleichen (siehe Tabellen 4, 6 und 9).

Tabelle 11: Vergleich der Resultate der spontanen Thrombozytenaggregation mit den Plättchenfaktoren

	β-TG		Summe
	erhöht	normal	
Aggregation patholog.	53 (32%)	14 (8%)	67 (40%)
normal	53 (32%)	48 (29%)	101 (60%)
Summe	106 (63%)	62 (37%)	168 (100%)
	PF 4		Summe
	erhöht	normal	
Aggregation patholog.	54 (32%)	11 (7%)	65 (39%)
normal	64 (38%)	39 (23%)	103 (61%)
Summe	118 (70%)	50 (30%)	168 (100%)

DISKUSSION

In diesem Abschnitt soll der Versuch unternommen werden, die eingangs gestellten Fragen zu beantworten.

An Hand der Ergebnisse kann man auf die ersten drei Fragen sichere Antworten geben.

1. Die Normwerte und Korrelationen für die Plättchenfaktoren stimmen weitgehend mit den Ergebnissen anderer Arbeiten überein.

2. Für das Verhalten der Plättchenfaktoren gilt beim akuten Myokardinfarkt, daß in allen drei Messungen die Werte sowohl für β -TG als auch für PF 4 signifikant über der Norm liegen. Eine statistisch bedeutsame Abnahme während des Krankenhausaufenthaltes ist nur für PF 4 beweisbar. Die Anzahl der pathologisch erhöhten Werte vermindert sich jedoch für β -TG um 24,2 % bzw. für PF 4 um 32,9 % von der ersten zur dritten Messung.

Bei der Lungenembolie sind die Thrombozytenfaktoren ebenfalls in allen drei Kontrollen signifikant erhöht, sie erfahren aber während der Therapie praktisch keine Veränderung. Lediglich bei PF 4 sinkt die Zahl der erhöhten Werte um insgesamt 35,7 %, für β -TG bleibt sie nahezu konstant.

In dem Kollektiv mit tiefer Beinvenenthrombose sind erhöhte Plasmaspiegel der Plättchenfaktoren bei allen Messungen beweisbar, außer für PF 4 in der dritten Kontrolle. Hier läßt sich eine signifikante Unterscheidung vom Normkollektiv nicht mehr sichern. Schon zwischen der ersten und der zweiten Messung nehmen die Werte für β -TG und PF 4 statistisch bedeutsam ab, danach verändern sie sich kaum. Auffällig ist hier die niedrige Zahl pathologisch erhöhter Werte besonders bei β -TG, bei welchem sie initial nur 60 % beträgt und auf 35,7 % in der letzten Messung absinkt.

3. Es zeigt sich, daß zwischen der Thromboplastinzeit nach Quick, der Thrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, dem Hämoglobin sowie der Leuko- und der Thrombozytenzahl einerseits und den Thrombozytenfaktoren andererseits keine Korrelation besteht. Lediglich die spontane Thrombozyten-

aggregation liefert überzufällig häufig mit den Plättchenfaktoren gleichsinnige Ergebnisse, allerdings läßt sich auch hier keine Korrelation zwischen der Höhe der einzelnen bei der spontanen Thrombozytenaggregation gemessenen Parameter und der Höhe der Plasmaspiegel von β -TG bzw. PF 4 beweisen. Die Bestimmung der Plättchenfaktoren scheint aber sensibler zu sein als die spontane Thrombozytenaggregation, da letztere nur in etwa der Hälfte der Fälle mit erhöhten Plättchenfaktoren pathologisch ausfällt (s. Tabelle 11).

4. In der letzten Frage geht es um die Verwendung der Bestimmung von β -TG und PF 4 als diagnostischer Parameter bzw. zur Festlegung einer Therapie.

Im Gegensatz zu den ersten drei Fragen läßt sich diese nicht direkt aus den Ergebnissen der Arbeit beantworten. Für die Erklärung der ermittelten Resultate wurden daher Hypothesen herangezogen, die auch mit den Aussagen anderer Arbeiten in Einklang zu bringen sind.

Der erste Teil der vierten Frage, die Eignung der Plättchenfaktorbestimmung als diagnostischer Parameter, läßt sich vorerst wohl verneinen. Die Erhöhung der Plättchenfaktoren im Plasma ist nicht krankheitsspezifisch, mehr noch, sie bedeutet keineswegs immer, daß überhaupt ein klinisch faßbarer Gerinnungsprozeß abläuft, so z.B. bei Diabetes mellitus auch ohne Mikro- bzw. Makroangiopathie (19), bei Leberzirrhose oder bei manifester Herzinsuffizienz. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß die in einem labilen Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Hemmung sich befindlichen Thrombozyten (16) auch durch Reize stimuliert werden können, welche nicht dem üblichen Aktivierungsmechanismus entsprechen. So ist es denkbar, daß z.B. bei Stoffwechselstörungen unphysiologische bzw. in unphysiologischen Konzentrationen vorhandene Substanzen (freie Fettsäuren, Laktat u.a.) fördernd in diesen Aktivierungsmechanismus eingreifen oder den Hemmungsmechanismus stören. Auf diese Weise kann man einen über längere Zeit leicht bis mäßig erhöhten Plasmaspiegel der Thrombozytenfaktoren erklären, ohne daß eine Thromboisierung nachweisbar ist.

Nicht in jedem Falle bewiesener thromboembolischer Ereignisse wurden jedoch bei der ersten Messung erhöhte Plättchenfaktoren bestimmt. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, daß die erste Kontrolle ein bis zwei Tage nach Therapiebeginn erfolgte, so daß inzwischen keine weitere Thrombosierung mehr stattfand und die Plättchenfaktoren wegen ihrer kurzen Halbwertszeit nun mehr im Normbereich lagen. Generell läßt sich feststellen, daß PF 4 empfindlicher zu reagieren scheint als β -TG, was teilweise wohl auf die anfangs beschriebene vermehrte Freisetzung von PF 4 bei Heparingabe zurückzuführen ist. Hierfür spricht, daß bei der ersten Messung unter höher dosierter Heparintherapie die Differenz zwischen β -TG und PF 4 bei der Anzahl der pathologisch erhöhten Werte durchweg größer ist als bei der letzten Kontrolle, die zu einem Zeitpunkt stattfand, zu welchem viele der Patienten kein Heparin mehr erhielten (s. Tabellen 2,5,8).

Der zweite Teil der letzten Frage läßt sich nicht ohne weiteres beantworten. Zunächst ist es unmöglich, sobald der Thrombosierungsmechanismus einmal in Gang gesetzt wurde, zu unterscheiden, ob die auslösende Ursache eine Störung der Gerinnung oder der Thrombozytenfunktion gewesen ist. Im akuten Stadium ist eine Erhöhung der Plättchenfaktoren zu erwarten, welche trotz der kurzen Halbwertszeiten von β -TG und PF 4 Tage bis Wochen anhalten kann. Hierfür sind mehrere Erklärungen denkbar:

1. Die Grunderkrankung bedingt ständig erhöhte Werte (z.B. arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit).
2. Durch zusätzliche Krankheiten werden erhöhte Spiegel mitverursacht (Diabetes mellitus, Leberzirrhose, chronische Niereninsuffizienz usw.).
3. Die Thrombozyten werden durch Substanzen aus geschädigten Geweben aktiviert (z.B. Myokardinfarkt, arterielle Embolie).
4. Die Antikoagulantientherapie wird nicht ausreichend dosiert durchgeführt bzw. ein AT III-Mangel nicht berücksichtigt, so daß die Thrombosierung trotzdem progredient ist.
5. Es liegt eine persistierende Thrombozytenfunktionsstörung trotz Antikoagulantientherapie vor.

An letzteres sollte bei gut eingestellter und überwachter Therapie mit Antikoagulantien und erneutem Auftreten von Thrombosen gedacht werden, besonders dann, wenn β -TG bzw. PF 4 erhöhte Plasmaspiegel aufweisen. In diesen Fällen ist es wohl angebracht, den Behandlungsversuch mit Thrombozytenaggregationshemmern zu unternehmen.

Eine Beziehung zwischen der Schwere der Erkrankung und der Höhe der Plasmaspiegel von β -TG bzw. PF 4 ließ sich nicht sichern, da viele der Patienten mehrere Krankheiten hatten, welche die Plättchenfaktoren beeinflussen können. Trotzdem war bei einigen Patienten eine auffällige Beziehung zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und den subjektiven Angaben über das Befinden festzustellen.

Die hier ermittelten Ergebnisse und angedeuteten Hypothesen bedürfen sicher noch einer weiteren Abklärung durch gezielte Untersuchungen, da die genauen Abläufe bei der Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten bisher nur wenig bekannt sind. Die exakte Bestimmung der thrombozytenspezifischen Proteine β -TG und PF 4 verlangt jedoch die strenge Beachtung der im Kapitel "Methoden" beschriebenen Bedingungen, deshalb bleibt abzuwarten, inwieweit sich diese Messungen als diagnostische Parameter wirklich durchsetzen können. In jedem Falle hat man mit dieser Bestimmungsmethode aber die Möglichkeit, die Reaktionen der Blutplättchen wesentlich intensiver als bisher auch in vivo zu erforschen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDRASSY K., Deppermann D., Ritz E., Koderisch J., Seelig H.: Different Effect of Renal Failure on β -Thromboglobulin and High Affinity Platelet Factor 4-Concentrations. Thrombosis Research 1980,18:469-475
2. BREDDIN K., Green H., Krzywanek H.J., Schremmer W.P.: Zur Messung der "spontanen Thrombozytenaggregation" - Plättchenaggregationstest III. Klin.Wochenschrift 1975,54:81-89
3. BROWN T., Thompson T.S., Walz D.A.: Improved Radioimmunoassay of Platelet Factor 4 and β -Thromboglobulin in Plasma. Clinica Chimica Acta 1980,101:225-233
4. CELLA G., Zahavi J., de Haas H.A., Kakkar V.V.: β -Thromboglobulin, Platelet Production Time and Platelet Function in Vascular Disease. British Journal of Haematology 1979,43:127-136
5. DAWES J., Smith R., Pepper D.: The Release, Distribution and Clearance of β -Thromboglobulin and Human Platelet Factor 4. Thrombosis Research 1978,12:851-861
6. DEUEL T.F., Keim P.S., Farmer M., Henrikson R.: Amino Acid Sequence of Human Platelet Faktor 4. Proc.Natl. Acad.Sci.USA 1977 Vol.74,No.6:2256-2258
7. DEWAR H.A., Marshall T., Weightman D., Prakash V., Boon P.J.: β -Thromboglobulin in Antecubital Vein Blood - the Influence of Age, Sex and Blood Group. Thrombos. Haemostas.Stuttgart 1979,42:1159-1163
8. GREEN L.H., Seropian E., Handin R.I.: Platelet Activation during Exercise Induced Myocardial Ischemia. New Engl.Journal of Medicine 1980,302:193-197
9. HANDIN R.I., McDonough M., Lesch M.: Elevation of Platelet Factor 4 in Acute Myocardial Infarction: Measurement by Radioimmunoassay. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine St.Louis 1978 Vol.91,No.2:340-349
10. HANDIN R.I., Cowen H.J.: Purification and Binding Pro-

- properties of Human Platelet Factor 4. The Journal of Biological Chemistry 1978 Vol.251, No.14:4273-4282
11. HARPER J., Wohi H., Harper E.: Platelet Factor 4: An Inhibitor of Collagenase. Science 1978, Vol.199:991-992
 12. HOOGENDIJK E.M.G., ten Cate J.W., Ludlam T.D.: No Effect of Aspirin on β -Thromboglobulin Plasma Levels in Healthy Volunteers. Thrombosis Research 1980, 19:257-262
 13. LEVINET S.P., Wohi H.: Human Platelet Factor 4: Purification and Characterisation by Affinity Chromatography. The Journal of Biological Chemistry 1976, Vol.251, No.2:324-328
 14. LUDLAM C.A., Cash J.D.: Studies on the Liberation of β -Thromboglobulin from Human Platelets in vitro. Brit. Journal of Haematology 1976, 33:239-247
 15. LUDLAM C.A., O'Brien J.R., Bolton A.E., Etherington M.: A Comparison between the Plasma Concentration of Immunologically Assayed Platelet Factor 4 and β -Thromboglobulin and the Heparin Thrombin Clotting Time. Thrombosis Research 1979, 15:523-530
 16. MORGENSTERN E., Schneider W.: Zellbiologische Grundlagen der Plättchenfunktion. aus "Praktische Anwendung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik" Hrsg. v. Voss und Göbel, Thieme Verlag Stuttgart 1980:1-15
 17. Niewiarowsky S., Levine S.: Characterisation and Assay of Platelet Secretory Proteins. CRS Handbook Series in Clinical Laboratory Science, Section 1, Haematology, Vol. 1, D. Seligson (Ed) 1979:435-446
 18. OKUNO T., Crockatt D.: Platelet Factor 4 Activity in Thromboembolic Episodes. Am.J.Clin.Path. 1977, Vol. 67, No.4:351-355
 19. SCHERNTHANER G., Silberbauer K., Mühlhauser I.: Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen Bestimmung von β -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4. Acta Medica Austr. 1979, suppl.6:375-379 (engl. Abstr.)

20. SEEGERS W.H.: Antithrombin III: Theory and Clinical Application. H.P. Smith Memorial Lecture, Am.J.Clin. Path. 1978,69(4):299-359
- 21 SMITH R.C., Duncanson J., Ruckley C.V., Webber R.G., Allan N.C., Dawes J., Bolton A.E., Hunter W.M., Pepper D.S., Cash J.D.: β -Thromboglobulin and Deep Vein Thrombosis. Thrombos. Haemostas. Stuttgart 1978,39:338-345
22. ZIEMEN M., Bender N., Friedrich I., Kirchmaier C.: β -Thromboglobulin, ein neuer Parameter zur Beurteilung des Plättchenumsatzes in vivo. aus "Praktische Anwendung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik" Hrsg. v. Voss und Göbel, Thieme Verlag Stuttgart 1980:134-139

LEBENS LAUF

Am 29.12.1958 wurde ich in Wiesbaden als Tochter des Diplom-Chemikers Dr. Hans Ulrich Lang und seiner Frau, der Mikrobiologin Dr. Ruth Lang geb. Hafner, geboren. Ich besuchte die Grundschule Diesterwegschule in Wiesbaden von 1965 bis 1968, dann wechselte ich in das Gymnasium am Mosbacher Berg. Dort erwarb ich am 15.6.1977 die Allgemeine Hochschulreife im naturwissenschaftlichen Zweig.

Von Oktober bis Dezember 1977 absolvierte ich das Krankenpflegepraktikum im Paulinenstift in Wiesbaden. Zum Medizinstudium wurde ich im Sommersemester 1978 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zugelassen. Ich bestand die Ärztliche Vorprüfung im März 1980 und famulierte im Sommer 1980 bei einem Praktischen Arzt in Wehbach im Westerwald. Im März 1981 legte ich den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab, und ich begann im Sommer 1981 meine Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. Frellwitz in der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der II. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken in Mainz mit dem Titel "Die Bestimmung von β -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Lungenembolie oder tiefer Beinvenenthrombose während der stationären Behandlung". Von Februar bis April 1982 famulierte ich in Chirurgie und in Innerer Medizin an den Städtischen Kliniken Kassel und im folgenden Sommer in Portland, Oregon USA in Kinderchirurgie und Anästhesie. Dort arbeitete ich auch in der Pädiatrischen Poliklinik und in der chirurgischen Ambulanz der Universitätskliniken der State University of Oregon. Außerdem bekam ich Einblick in die Organisation des Krankenrettungswesens sowie in Aufgaben und Arbeit der Organisation "Planned Parenthood".

Nach dem Bestehen des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung im März 1983 trat ich das Praktische Jahr im Städtischen Krankenhaus Kemperhof in Koblenz mit dem Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe an. Das Praktische Jahr beendete ich im März 1984 und absolvierte im April und Mai 1984 erfolgreich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

